

Abstract and Partial Translation of JP-A-2003-26575

(11)Publication number : 2003-026575

(43)Date of publication of application : 29.01.2003

(51)Int.Cl. A61K 31/522

A61K 31/196

A61K 47/18

A61K 47/32

A61P 11/00

A61P 11/02

A61P 27/02

A61P 37/08

(21)Application number : 2002-131649 (71)Applicant : ROHTO
PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 07.05.2002 (72)Inventor : NITTA HIROO
NAGAO TAKAYUKI
NISHINA YASUKO

(30)Priority

Priority number : 2001138772

Priority date : 09.05.2001

Priority country : JP

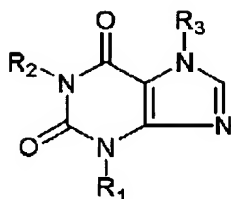
(54) MEDICINAL COMPOSITION

(57)Abstract:

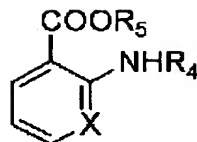
PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medicinal composition of an anthranillic acid derivative having improved light stability and solubility.

SOLUTION: This medical composition is characterized by containing at least one compound selected from compounds represented by the formula I or their pharmacologically permissible salts and at least one compound selected from compounds represented by the formula II or their

pharmacologically permissible salts.



I



II

[0003]

As a representative anthranilic acid derivative, tranilast [N-(3,4-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid] is cited. This chemical drug is used as a therapeutic agent for allergic diseases, for example, as an agent for oral administration for bronchial asthma, allergic rhinitis and the like. In addition to this, there has been a report that it is also useful in ophthalmology, for example, in vernal conjunctivitis and allergic conjunctivitis by oral administration, and at present, it has been placed on the market as an eye drop for allergic diseases.

[0004]

However, in general, such an anthranilic acid derivative is extremely unstable to light, therefore, it has been extremely important to secure the stability of a preparation against exposure to light during production and after opening the container. In order to stably store a preparation containing a pharmacologically active substance which is unstable to light, light shielding means, for example, use of a brown container or a packaging material such as a light shielding bag or the like has been taken. However, such light shielding means is not sufficient in some cases, and during production at which a container or a packaging material cannot be used, there is a fear that such a substance unstable to light may be decomposed. Further, even when such a substance is applied, it is almost impossible to use it under light shielding conditions. Particularly, in the case of an agent for local administration, after a chemical drug is taken out of a container and

applied to the skin or mucosa membrane, the chemical drug is eventually exposed to light in general, and photodecomposition of the chemical drug at the site of application cannot be avoided. Accordingly, stabilization of such a chemical drug unstable to light has been strongly demanded.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-26575

(P 2 0 0 3 - 2 6 5 7 5 A)

(43) 公開日 平成15年 1 月 29 日 (2003. 1. 29)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A61K 31/522		A61K 31/522	4C076
31/196		31/196	4C086
47/18		47/18	4C206
47/32		47/32	
A61P 11/00		A61P 11/00	
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全17頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2002-131649 (P 2002-131649)	(71) 出願人	000115991 ロート製薬株式会社 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号
(22) 出願日	平成14年 5 月 7 日 (2002. 5. 7)	(72) 発明者	新田 博夫 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2001-138772 (P 2001-138772)	(72) 発明者	長尾 隆行 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内
(32) 優先日	平成13年 5 月 9 日 (2001. 5. 9)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葆 (外 3 名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

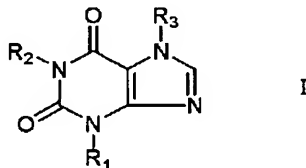
(57) 【要約】

特徴とする医薬組成物。

【課題】 アントラニル酸誘導体の光安定性及び溶解性が向上した医薬組成物を提供する。

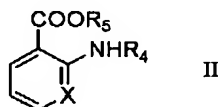
【解決手段】 式 I :

【化 1】



で示される化合物及びその薬理学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 種の化合物と、式 I I :

【化 2】



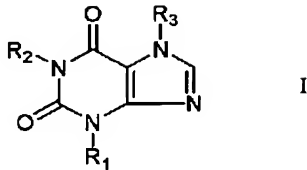
で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 種の化合物とを含有することを

1

【特許請求の範囲】

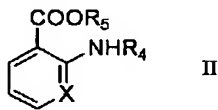
【請求項1】 式I:

【化1】



(式中R₁、R₂及びR₃は、それぞれ独立して水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を表す)で示される化合物及びその薬理的に許容される塩から選択される少なくとも1種の化合物と、式II:

【化2】



(式中、Xは炭素原子又は窒素原子を表し、R₄及びR₅は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、カルボキシル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい複素環基を表す)で示される化合物又はその薬理的に許容される塩から選択される少なくとも1種の化合物とを含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 式Iの化合物が、カフェイン、ペントキシフィリン、テオフィリン、ジプロフィリン、テオプロミン、プロキシフィリン又はその薬理的に許容される塩から選ばれる少なくとも1種の化合物である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】 式IIの化合物が、式IIにおいて、Xが炭素原子又は窒素原子、R₄が水素原子、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい複素環基、R₅が水素原子、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよい複素環基で表される化合物である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】 式IIの化合物が、トラニラスト、フロクタフェニン、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、エンフェナム酸、ニフルミン酸、ピリドカイン、シナミルアントラニレート、ロベンザリット、クロニキシン、フルニキシン、メクロフェナミン酸、メチルアントラニレート、テロフェナメート、エトフェナメート、グラフェニン、アントラフェニン又はその薬理的に許容される塩から選ばれる少なくとも1種の化合物である請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】 式Iの化合物を式IIの化合物に対し、重量比で0.001~20:1の割合で含有している、請求項1~4のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項6】 さらにポリビニルピロリドン及び/又は

2

トロメタモールを含有している請求項1~5のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項7】 水性医薬組成物である請求項1~6のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項8】 局所適用されるものである請求項1~7のいずれかに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

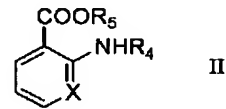
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、光に不安定な化合物の光安定性を改善した医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】式II:

【化3】



(式中、Xは炭素原子又は窒素原子を表し、R₄及びR₅は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、カルボキシル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい複素環基を表す)で示されるアントラニル酸誘導体は、アレルギー性疾患治療剤や解熱消炎鎮痛剤、慢性関節リウマチ治療剤等として有用であることが知られており、それらは临床上広く応用されている。

【0003】代表的なアントラニル酸誘導体として、トラニラスト(N-(3,4-ジメトキシシナモイル)アントラニル酸)がある。この薬物はアレルギー性疾患治療剤として、気管支喘息やアレルギー性鼻炎等に経口投与剤として用いられているほか、眼科的にも、春季カタルやアレルギー性結膜炎に対する経口投与での有用性が報告されており、現在ではアレルギー性疾患用の点眼剤として上市されている。

【0004】しかしながら、一般に、これらのアントラニル酸誘導体は光に極めて不安定であるために、製造時や開封後の光への曝露に対して製剤の安定性を担保することが極めて重要であった。光に不安定な薬理活性物質を含有する製剤を安定に保存するために、褐色容器や遮光袋等の包装材料を使用する等の遮光手段がとられている。しかし遮光手段が不十分なものであったり、容器や包材を使用できない製造時には光に不安定な物質が分解する恐れがある。また、適用に際しても、遮光下で使用することは殆ど不可能である。特に局所投与剤の場合、容器から薬物を取り出して皮膚や粘膜に適用した後は、通常、薬物は光に暴露されることとなり適用部位での光分解を免れえない。従って、これらの光に不安定な薬物の安定化が強く望まれていた。

【0005】薬物の製剤中での光安定性を改善する方法として、一般に、抗酸化剤を使用したり、薬物の安定な

pH領域にpHを設定することにより加水分解を抑制する方法が知られている。トラニラスト等のタンパク結合性を示す医薬品については、特許第2654445号に、天然アルブミンを配合すると光安定性が向上されとの記載がある。しかしながら、これらの方法では、トラニラスト等のアントラニル酸誘導体の光安定性が充分に改善することができない。

【0006】

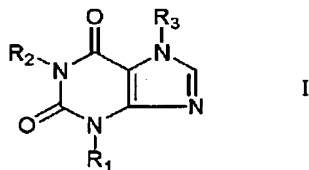
【発明が解決しようとする課題】本発明は、アントラニル酸誘導体の光安定性が改善された医薬組成物を提供することを目的とするものである。本発明はまた、アントラニル酸誘導体の溶解性を改善し、広範な剤形で安定に使用できる医薬組成物を提供することをも目的とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、式Iで表されるアントラニル酸誘導体が、式Iで表されるキサランチン誘導体との共存下で飛躍的に光に対して安定化されることを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、

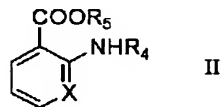
式I：

【化4】



(式中R₁、R₂及びR₃は、それぞれ独立して水素原子又は置換されていても良いアルキル基を表す)で示される化合物及びその薬理的に許容される塩から選択される少なくとも1種の化合物と、式II：

【化5】



(式中、X、R₄及びR₅は上記定義に従う)で示される化合物又はその薬理的に許容される塩から選択される少なくとも1種の化合物とを含有することを特徴とする医薬組成物を提供するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】式Iで示されるキサランチン化合物の一種であるカフェインは中枢興奮作用があり、眠気を改善するために医薬品や食品組成物に、主として内服用組成物として、また外用剤にも配合されている。さらに、特開平7-228532号公報には、水に対するアルギニンアミド類の溶解性や光安定性を改善し、眼刺激を緩和するのにカフェインが使用しうること、特開平10-279503号公報には、アリアルカルボン酸の安

定化剤として、カフェイン、テオブロミン、テオフィリン等を使用することが開示されている。しかし、アントラニル酸誘導体にキサランチン誘導体を配合した医薬組成物は、全く知られていない。本発明の医薬組成物は、式Iの化合物(化合物I)を式IIの化合物(化合物II)に配合することにより、該化合物IIの光安定性を増強し、もって、化合物IIの優れた効果をより有効に利用することを可能にするものである。

【0009】以下に、本発明に関連して用いる用語を定義する。「アルキル基」とは、C₁₋₆アルキル基を意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル基、ヘキシル基等が挙げられる。好ましいアルキル基には、メチル基及びプロピル基が含まれる。

【0010】これらのアルキル基は1又はそれ以上の置換基を有していても良い。置換基は、例えば、ハロゲン原子(塩素、フッ素、臭素原子等)、ヒドロキシル基、アルコキシ基(メトキシ、エトキシ、ブトキシ基等のC₁₋₄アルコキシ基等)、アリアルオキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基(C₁₋₄アルコキシカルボニル基等)、アリアルオキシカルボニル基、アシル基(ホルミル、アセチル、プロピオニル基等のC₁₋₄アルキルカルボニル基、ベンゾイル基等のアリアルカルボニル基等)、オクソ基、ニトロ基、アミノ基、N-置換アミノ基(モノ又はジC₁₋₄アルキルアミノ基等)、シアノ基等から独立して、1つ又はそれ以上を選択することができる。

【0011】「シクロアルキル基」とは、炭素数3~9個の環状アルキル基を意味し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。これらのシクロアルキル基は1又はそれ以上の置換基を有していても良く、置換基としては、上記の「アルキル基」に関して記載したものと同様のものが例示できる。

【0012】「アシル基」とは、脂肪族カルボン酸由来のC₁~C₁₂のアシルを意味し、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、サリチロイル基、シンナモイル基等が挙げられる。

【0013】これらのアシル基は1又はそれ以上の置換基を有していても良い。置換基は、例えば、アルキル(メチル、エチル、プロピル等)；アルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)；アルキルチオ(メチルチオ、エチルチオ等)；アルキルアミノ(メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等)；シクロアルキル、例えば、シクロ(C₃~C₆)アルキル(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル等)；シクロアルケニル、例えば、シクロ(C₃~C₆)アルケニル(例えば、シクロキセニル、シクロヘキサジエニル等)；ハロゲン(フッ

素、塩素、臭素、ヨウ素) ; アミノ ; アミノ保護基 ; ヒドロキシ ; 保護されたヒドロキシ ; シアノ ; ニトロ ; カルボキシ ; 保護されたカルボキシ ; スルホ ; スルファモイル ; イミノ ; オキソ ; アミノアルキル (アミノメチル、アミノエチル等) ; カルバモイルオキシ ; ヒドロキシアルキル (ヒドロキシメチル、1-又は2-ヒドロキシエチル、1-又は2-又は3-ヒドロキシプロピル等) 等から、独立して1つ又はそれ以上を選択することができる。

【0014】「アリアル基」としてはフェニル、フェナチル、シンナミル、ベンジル、トリル、スチリル、アントリル、ナフチル等が挙げられる。これらのアリアル基は、1又はそれ以上の置換基を有していても良い。置換基は例えば、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい脂肪族アルキル基、芳香族アルキル基、脂肪族カルボン酸基、芳香族カルボン酸基、脂肪族カルボン酸エステル基、芳香族カルボン酸エステル基、脂肪族エーテル基、芳香族エーテル基、脂肪族アルコール基、芳香族アルコール基、脂肪族アルデヒド基、芳香族アルデヒド基、脂肪族アミノ基、芳香族アミノ基等から、独立して1つ又はそれ以上を選択することができる。

【0015】「複素環基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子のうちから選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有するものであり、飽和又は不飽和の単環式又は多環式複素環基を包含する。好ましい複素環基としては、以下のものが挙げられる。1~4個の窒素原子を含有する3~6員不飽和複素単環基、例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ビリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル (例えば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル等)、テトラゾリル (例えば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等)、トリアジニル (例えば、1, 2, 4-トリアジニル等) 等 ; 1~4個の窒素原子を含有する3~7員飽和複素単環基、例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジリエチル等 ; 1~4個の窒素原子を含有する飽和複素多環基、例えばキヌクリジニル等 ; 1~5個の窒素原子を含有する不飽和複素多環基、例えばインドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル (例えばテトラゾロ [1, 5-b] ピリダジニル等)、プテリジニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル等 ; 1~3個の窒素原子と1~2個の酸素原子を含有する3~6員不飽和複素単環基、例えばオキサゾリル、イ

ソオキサゾリル、オキサジアゾリル (例えば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル等) 等 ; 1~3個の窒素原子と1~2個の酸素原子とを含有する3~6員飽和複素単環基、例えばモルホリニル、シドノリル等 ; 1~3個の窒素原子と1~2個の酸素原子とを含有する不飽和縮合複素環基、例えばベンゾフラザニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジアゾリル等 ; 1~3個の窒素原子と1~2個の硫黄原子とを含有する3~6員不飽和縮合複素環基、例えばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル (例えば1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル等) 等 ; 1~3個の窒素原子と1~2個の硫黄原子とを含有する3~6員飽和複素単環基 (例えばチアゾリジニル等) ; 1~3個の窒素原子と1~2個の硫黄原子とを含有する不飽和縮合複素環基 (例えばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等) ; 1個の酸素原子を含有する3~6員不飽和複素単環基、例えばフリル、ピラニル等 ; 1~2個の硫黄原子を含有する3~6員不飽和複素単環基、例えばチエニル、ジヒドロチエニル等 ; 1~2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環基 (例えばベンゾチエニル等) 等。これらの複素環基は、例えば、上記のアリアル基に関して記載した置換基から独立して選択される1又はそれ以上の置換基を有していてもよい。

【0016】式Iで表される化合物は薬理学的に (製薬上) 許容される塩として使用できる。薬理学的に許容できる塩としては、例えば、有機酸塩 (例えば、乳酸塩、酢酸塩、酪酸、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、トシル酸塩、パルミチン酸、ステアリン酸等)、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機塩基との塩 (例えば、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン、アミノ酸、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、ピリジン、ピコリン等の有機アミンとの塩等)、無機塩基との塩 (例えば、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、アルミニウム等との塩等) 等が例示できる。

【0017】式Iで表される化合物の具体例として、カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、ペントキシフィリン等が挙げられる。これらの化合物は単独で、又は二種以上組み合わせて使用できる。好ましい化合物はカフェイン、テオフィリン、テオブロミンであり、カフェインが特に好ましい。なお、カフェインには無水カフェインも含まれる。

【0018】さらに、化合物Iは、該化合物Iと他の物質からなる混合物の形態で本発明の組成物中に含有させてもよい。そのような混合物の例として、カフェインと

安息香酸ナトリウムとの混合物である安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェインとクエン酸との混合物であるクエン酸カフェイン、テオフィリンとエチレンジアミンとの混合物であるアミノフィリン、テオフィリンとアミノイソブタノールとの混合物であるブフィリン、テオブロミンとサリチル酸塩との混合物であるサリチル酸カルシウムテオブロミンやサリチル酸ナトリウムテオブロミン、テオブロミンと酢酸ナトリウムの混合物である酢酸ナトリウムテオブロミン等が挙げられる。

【0019】本発明の組成物中における化合物 I 又はその薬理学的に許容される塩の濃度は、用いる化合物 I の種類や剤形によって異なるが、全身投与される医薬組成物では、一日投与量として、50～500mg、局所投与される医薬組成物では、一日投与量として、0.01～50mg となるように適宜製剤設計することが好ましい。例えば、医薬組成物が点眼剤のような液剤である場合、1回の点眼で両眼あわせて0.1mlを、1日4回投与するよう設計する場合、組成物中の前記式 I で表される化合物の濃度は、0.001～10%（以下、%はW/V%を示す）、好ましくは0.01～3%、特に好ましくは0.1～3.0%となる。

【0020】本発明の医薬組成物では、前記式 I で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の水溶液中での溶解性を改善し、安定な水性組成物とするために溶解補助剤を使用することができる。このような溶解補助剤としては、安息香酸、クエン酸、エチレンジアミン、アミノイソブタノール、タウリン及びその塩、界面活性剤、プロピレングリコール等の多価アルコール等が挙げられる。

【0021】前記式 I I で表される化合物も薬理学的に許容される塩として使用できる。薬理的に許容できる塩としては、式 I の化合物に関して記載したものと同様のものを挙げることができる。

【0022】式 I I で表される化合物のうち、好ましい化合物は、式中、Xが炭素原子又は窒素原子、R₄が水素原子、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい複素環基、R₅が水素原子、置換されていてもよいアルキル基又は置換されていてもよい複素環基で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩である。

【0023】特に好ましい化合物を以下に示す。

1) Xが炭素原子、R₄が水素原子、R₅が置換されてもよいアルキル基である化合物

例えば、R₅が複素環基で置換されたアルキル基であるピリドカイン、R₅がアルキル基であるメチルアントラニレート、R₅がアリール基であるシンナミルアントラニレート等。

2) Xが炭素原子、R₄が置換されてもよいアリール基、R₅が水素原子である化合物

例えば、R₄がハロゲン原子で置換されていてもよい脂

肪族アルキル基で置換されているアリール基であるメフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナミン酸やトルフェナム酸、R₄がアリール基であるエンフェナム酸、R₄がハロゲン原子と脂肪族カルボン酸で置換されているアリール基であるロベンザリット等。

【0024】3) Xが炭素原子、R₄が置換されてもよいアリール基、R₅が置換されてもよいアルキル基である化合物

例えば、R₄がハロゲン原子で置換されていてもよい脂肪族アルキル基で置換されているアリール基であり、R₅がアルコキシ基で置換されているテロフェナメート、R₄がハロゲン原子で置換されていてもよい脂肪族アルキル基で置換されているアリール基であり、R₅がアルコキシ基およびヒドロキシ基で置換されているエトフェナメート等。

【0025】4) Xが炭素原子、R₄が置換されてもよい複素環基、R₅が置換されてもよいアルキル基である化合物

例えば、R₄がハロゲン原子で置換されている複素環基であり、R₅がヒドロキシ基で置換されているアルキル基であるグラフェニン、R₄がハロゲン原子で置換されていてもよい脂肪族アルキル基で置換されている複素環基、R₅がピペラジニルで置換されているアルキル基であるアントラフェニン、R₄がハロゲン原子で置換されてもよい脂肪族アルキル基で置換されている複素環基で、R₅がヒドロキシ基で置換されているアルキル基であるフロクタフェニン等。

5) Xが窒素原子、R₄が置換されてもよいアリール基、R₅が水素原子である化合物

例えば、R₄がハロゲン原子で置換されていてもよい脂肪族アルキル基で置換されているアリール基であるニフルミン酸、クロニキシンやフルニキシン等。

6) Xが炭素原子、R₄が置換されてもよいアシル基、R₅が水素原子である化合物

例えば、R₄が低級アルコキシ基で置換されているアシル基であるトラニラスト等。なかでも特に好ましい化合物は、式中、Xが炭素原子、R₄が置換されてもよいアシル基、R₅が水素原子である化合物である。

【0026】式 I I で示される化合物の具体例として、トラニラスト、フロクタフェニン、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、エンフェナム酸、ニフルミン酸、ピリドカイン、シンナミルアントラニレート、ロベンザリット、クロニキシン (clonixin)、フルニキシン (flunixin)、メクロフェナミン酸 (mefenamic acid)、メチルアントラニレート (methylantranilate)、テロフェナメート (terofenamate)、エトフェナメート (etofenamate)、グラフェニン (glafenine)、アントラフェニン (antrafenine) 又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。好ましい化合物は、トラニラスト、フロクタフェニン、メフェナム酸、

フルフェナム酸、トルフェナム酸、エンフェナム酸、ニフルミン酸、ピリドカイン、シンナミルアントラニレート、ロベンザリットであり、トラニラストが特に好ましい。

【0027】本発明の組成物中における式I Iで表される化合物又はその薬理的に許容される塩の濃度は、化合物の種類や剤形によって異なるが、全身投与される医薬組成物では、一日投与量として、50～500mg、局所投与される医薬組成物では、一日投与量として、0.01～50mgとなるように適宜製剤設計することが可能である。例えば、水性組成物として用いる場合には、組成物に対して0.01～20%、好ましくは0.01～10%、さらに好ましくは、0.1～5%、特に好ましくは0.1～3%である。

【0028】式Iで表される化合物又はその薬理的に許容される塩と、式I Iで表される化合物又はその薬理的に許容される塩との配合割合は、化合物の種類によって異なるが、通常、重量比で、0.001～20:1、好ましくは0.01～10:1、さらに好ましくは、0.1～5、特に好ましくは0.1～3:1である。しかも、化合物I Iの光に対する安定性、さらに良好な溶解性を付与するためには、式Iで表される化合物又はその薬理的に許容される塩と、式I Iで表される化合物又はその薬理的に許容される塩との配合割合は、化合物の種類や併用する溶解補助剤によっても異なるが、通常、重量比で、0.5～20:1、好ましくは1.0～20:1、特に好ましくは1.5～20:1である。

【0029】本発明の医薬組成物は、式Iで表される化合物又はその薬理的に許容される塩が式I Iで表される化合物又はその薬理的に許容される塩の水溶液中での溶解性を改善することができるので、必ずしも他の溶解補助剤を使用する必要はないが、安定な水性組成物とするために溶解補助剤を使用してもよい。そのような溶解補助剤としては、ポリビニルピロリドン、トロメタモール、ポリソルベート等の界面活性剤、プロピレングリコール等の多価アルコール等が挙げられる。特にポリビニルピロリドン、トロメタモールは、カフェインによるトラニラストの光安定化改善効果を高めるため、好ましい。

【0030】本発明の医薬組成物は、化合物Iと化合物I Iと共に含有することにより、光に対して安定で安全性も高いため、目的に応じて様々な剤形で提供することができる。例えば、ローション剤、エキス剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、注射剤（用時調製型の注射剤を含む）、エアゾール剤、軟カプセル剤等の液剤、錠剤、顆粒剤、散剤、咀嚼剤、硬カプセル剤等の固形剤、油性軟膏剤、水性軟膏剤、クリーム剤、パップ剤、ゲル剤等の半固形剤等の剤形として使用できる。また、後述の試験例に記載のごとく、式Iの化合物の存在下では式I Iの

化合物の溶解性が改善され、水溶液中での安定性が高められているので、本発明組成物は、液剤又は半固形剤等の剤形の、水分を含む医薬組成物（水性医薬組成物）としても有用である。しかも、所望により、化合物I以外の、化合物I Iのための溶解補助剤を用いずに、光に対する安定性と良好な溶解性を有する組成物として提供することもできるので、目的に応じて広範な剤形で使用することができる。

【0031】本発明の医薬組成物の例として、注射薬、坐薬、内服薬、吸入用製剤等が挙げられるが、光に対して安定であり、患者に適用した際に光に曝露されやすい局所適用される医薬組成物として有用である。また、刺激が全く又は殆どなく、安全であることから、皮膚適用のみならず刺激を感じやすい粘膜（角膜及び結膜等の眼粘膜、歯茎、舌、口唇、口腔粘膜、鼻腔粘膜、咽頭部粘膜等）への適用にも有用である。例えば、局所適用される医薬組成物のうち、皮膚に適用される組成物としては、外皮用軟膏薬、外皮用クリーム剤、外皮用ゲル剤、パップ剤等、粘膜に適用される組成物としては、点眼薬、洗眼薬、眼軟膏薬、コンタクトレンズ装着液、点鼻薬、口腔用製剤、点耳薬、鼻洗浄薬等として有用である。

【0032】本発明の医薬組成物が局所適用される水性医薬組成物であることが好ましいが、特に、前記粘膜に適用される水性組成物、例えば、眼科用組成物（点眼薬、コンタクトレンズ装着液、洗眼薬等）、耳鼻科用組成物（点鼻薬、点耳薬、鼻洗浄液等）、口腔用組成物等であることが好ましい。

【0033】本発明の水性医薬組成物は、例えば、トラニラスト又はその薬理的に許容される塩と式Iで表される化合物又はその薬理的に許容される塩のほかに、種々の成分を組み合わせる含有することができる。組み合わせることのできる成分としては、例えば、充血除去成分、抗炎症薬成分、抗ヒスタミン薬成分、収縮薬成分、殺菌薬成分、抗腫瘍薬成分、ホルモン類、タンパク質又はペプチド類、ビタミン類、アミノ酸類等が使用できる。本発明において好適な成分としては、例えば、次のような成分が例示できる。

【0034】充血除去成分：エピネフリン、エフェドリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、フェニレフリン、メチルエフェドリン及びそれらの塩等。

【0035】眼筋調節薬成分：アセチルコリンと類似した活性中心を有するコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、メチル硫酸ネオスチグミン等の第4級アンモニウム化合物及びそれらの塩等。

【0036】抗炎症薬成分：セレコキシブ (celecoxib)、ロフェコキシブ (rofecoxib)、インドメタシン、ジクロフェナク、プラノプロフェン、ピロキシカム、メロキシカム (meloxicam)、イブシロン-アミノカブロン酸、ベルベリン、アズレンスルホン酸、グリチルリチン

酸、リゾチーム、サリチル酸メチル、アラントイン及び薬理学的に許容される塩（例えば、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、ジクロフェナクナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸アンモニウム、塩化リゾチーム等）等。収斂薬成分：亜鉛及びそれらの塩（例えば、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛）等。

【0037】抗ヒスタミン薬成分：例えば、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、イプロヘプチン、ケトチフェン、エメダスチン、クレマスチン、アゼラスチン、レボカバステチン、オロパタジン、クロモグリク酸、アンレキサノクス、メキタジン、ロラタジン (loratadine)、フェキソフェナジン (fexofenadine)、セチリジン (cetirizine)、イブジラスト、スプラタスト、ペミロラスト、及び薬理学的に許容される塩（例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イプロヘプチン、フマル酸ケトチフェン、フマル酸エメダスチン、フマル酸クレマスチン、塩酸アゼラスチン、塩酸レボカバステチン、塩酸オロパタジン、クロモグリク酸ナトリウム等）等。

【0038】殺菌薬成分：例えば、スルホンアミド類（例えば、スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール、スルフィソミジン及び薬理学的に許容される塩（スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソミジンナトリウム等）、アクリノール、第4級アンモニウム化合物（例えば、ベンザルコニウム、ベンゼトニウム、セチルピリジニウム及び薬理学的に許容される塩（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム等）、アルキルボリアミノエチルグリシン、ニューキノロン剤（ロメフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、オフロキサシン、ノフロキサシン等）等。

【0039】ビタミン類：例えば、ビタミンA類（例えば、レチナール、レチノール、レチノイン酸、カロチン、デヒドロレチナール、リコピン及びその薬理学的に許容される塩類（例えば、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等））等、ビタミンB類（例えば、チアミン、チアミンジスルフィド、ジセチアミン、オクトチアミン、シコチアミン、ビスイプチアミン、ビスベンチアミン、プロスルチアミン、ベンフォチアミン、フルスルチアミン、リボフラビン、フラビンアデニンジヌクレオチド、ピリドキシン、ピリドキサル、ヒドロキシコバラミン、シアノコバラミン、メチルコバラミン、デオキシアデノコバラミン、葉酸、テトラヒドロ葉酸、ジヒドロ葉酸、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチンアルコール、パントテン酸、パンテノール、ピオチン、コリン、イノシトール及びその薬理学的に許容されるこれらの塩類（例えば、塩酸チアミン、硝酸チアミン、塩酸ジセチアミン、塩酸フルスルチアミン、酪酸リボフラビン、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、塩

酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサル、リン酸ピリドキサルカルシウム、塩酸ヒドロキシコバラミン、酢酸ヒドロキシコバラミン、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム等））等、ビタミンC類（アスコルビン酸及びその誘導体、エリソルビン酸及びその誘導体及びその薬理学的に許容される塩類（例えば、アスコルビン酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウム等）等、ビタミンD類（例えば、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、ヒドロキシコレカルシフェロール、ジヒドロキシコレカルシフェロール、ジヒドロタキステロール及びその薬理学的に許容される塩類等）等、ビタミンE類（例えば、トコフェロール及びその誘導体、ユビキノ誘導体及びその薬理学的に許容される塩類（酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、コハク酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールカルシウム等））等、その他のビタミン類（例えば、カルニチン、フェルラ酸、γ-オリザノール、オロチン酸、ルチン、エリオシトリン、ヘスペリジン及びその薬理学的に許容される塩類（塩化カルニチン等））等。

【0040】アミノ酸類：例えば、ロイシン、イソイロイシン、バリン、メチオニン、トレオニン、アラニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、グリシン、アスパラギン、アスパラギン酸、セリン、グルタミン、グルタミン酸、プロリン、チロシン、システイン、ヒスチジン、オルニチン、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、グリシルグリシン、アミノエチルスルホン酸（タウリン）及びその薬理学的に許容される塩類（例えばアスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、塩酸システイン等）等。

【0041】糖類：単糖類（例えば、グルコース等）、二糖類（例えば、トレハロース、ラクトース、フルクトース等）、オリゴ糖類（例えば、ラクツロース、ラフィノース、プルラン等）、セルロース又はその誘導体（例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、ニトロセルロース等）、高分子糖類（例えば、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸）及びその薬理学的に許容される塩類（例えば、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等）、糖アルコール類（例えば、マンニトール、キシリトール、ソルビトール等）、鎮痒成分（クロタミトン、イクタモール、モクタモールまたはチモール酸等）等。

【0042】その他の成分：ポリビニルアルコール（完全又は部分ケン化物）、ポリビニルピロリドン等。これらの成分の含有量は、製剤の種類、活性成分の種類等に応じて選択でき、例えば、製剤全体に対して0.0001~30%、好ましくは、0.001~10%程度の範囲から選択できる。

【0043】より具体的には、本発明において好ましい

水性局所適用組成物において、各成分の含有量は、例えば、以下の通りである。

眼筋調節薬成分：例えば、0.0001～0.5%、好ましくは0.001～0.1%。

抗炎症薬成分又は収斂薬成分：例えば、0.001～10%、好ましくは0.01～3%。

抗ヒスタミン薬成分：例えば、0.0001～10%、好ましくは0.001～5%。

殺菌薬成分：例えば、0.001～10%、好ましくは、0.01～10%

ビタミン類：例えば、0.0001～1%、好ましくは、0.001～0.3%。

アミノ酸類：例えば、0.0001～10%、好ましくは0.001～3%。

【0044】本発明の医薬組成物は、必要に応じ、本発明の効果を損なわない範囲で、医薬品、医薬部外品等を使用される様々な成分や添加物を任意に選択、併用して製剤化することが可能である。以下に具体例を挙げるが、これに限定されるものではない。

糖類：例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、リボース、リブロース、アラビノース、キシロース、リキソース、デオキシリボース、マルトース、トレハロース、スクロース、セロビオース、ラクトース、プルラン、ラクツロース、ラフィノース、マルチトール等、及びその薬理学的に許容される塩類等が挙げられる。

【0045】増粘剤：例えば、アラビアゴム、カラヤガム、キサンタンガム、キャロブガム、グアーガム、グアヤク脂、クインシード、ダルマンガム、トラガント、ベンゾインゴム、ローカストビーンガム、カゼイン、寒天、アルギン酸、デキストリン、デキストラン、カラギーナン、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、デンプン、ポリガラクトロン酸、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体、エラスチン、ヘパリン、ヘパリノイド、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、セラミド、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、セルロース、ニトロセルロース、ポリビニルアルコール（完全、又は部分ケン化物）、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、ポリビニルメタアクリレート、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレンイミン、リボ核酸、デオキシリボ核酸、カルボキシビニルポリマー等、及びその薬理学的に許容される塩類等が挙げられる。

【0046】界面活性剤：例えば、POE・POPブロックポリマー（例えば、ポロクサマー407、ポロクサマー235、ポロクサマー188等）、モノラウリル酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート20）、モノステアリン酸

POE(60)ソルビタン（ポリソルベート60）、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート80）等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POE(60)硬化ヒマシ油等のPOE硬化ヒマシ油、POE(9)ラウリルエーテル等のPOEアルキルエーテル類、POE(20)POP(4)セチルエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類、POE(10)ノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類等の非イオン性界面活性剤、アルキルジアミノエチルグリシン等のグリシン型、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン等の酢酸ベタイン型、イミダゾリン型等の両性界面活性剤、POE(10)ラウリルエーテルリン酸ナトリウム等のPOEアルキルエーテルリン酸及びその塩、ラウロイルメチルアラニンナトリウム等のN-アシルアミノ酸塩、アルキルエーテルカルボン酸塩、N-ココイルメチルタウリンナトリウム等のN-アシルタウリン塩、テトラデセンシルホン酸ナトリウム等のシルホン酸塩、ラウリル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸塩、POE(3)ラウリルエーテル硫酸ナトリウム等のPOEアルキルエーテル硫酸塩、 α -オレフィンスルホン酸塩等の陰イオン界面活性剤等が挙げられる。POEはポリオキシエチレン、POPはポリオキシプロピレンの略である。また、括弧内の数字は付加モル数を示す。

【0047】防腐・抗菌・殺菌剤：例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、アクリノール、塩化メチルロザニリン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、ポリヘキサメチレンビグアニド、アルキルポリアミノエチルグリシン、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、クロロブタノール、イソプロパノール、エタノール、フェノキシエタノール、イオウ、リン酸ジルコニウムの銀、亜鉛、酸化亜鉛等の担持体、銀亜鉛アルミノケイ酸塩、マーキュロクロム、チメロサル、ポビドンヨード、デヒドロ酢酸、クロルキシレノール、クレゾール、クロロフェン、フェノール、レゾルシン、オルトフェニルフェノール、イソプロピルメチルフェノール、チモール、ヒノキチオール、スルファミン、リゾチーム、ラクトフェリン、トリクロサン、8-ヒドロキシキノリン、ウンデシレン酸、カプリル酸、プロピオン酸、安息香酸、プロピオン酸、ソルビン酸、ソルビン酸トリクロカルバン、ハロカルバン、チアベンダゾール、ポリミキシンB、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、ポリリジン、過酸化水素、第四級アンモニウムポリマー（塩化ポリドロン（ポリクォーテリウム-1）、Glokil（商品名、ローディア社製）、ユニセンスCP（商品名、ポリ（ジアリルジメチルアンモニウムクロライド）、センカ社製）、WSCP（商品名、ポリ[オキシエチレン

(ジメチルイミノ) エチレンー (ジメチルイミノ) エトレンジクロリド]を約60重量%含有、バックマン・ラボラトリーズ社製)、ビグアニド化合物(コスモシルCQ(商品名、ポリヘキサメチレンビグアニド塩酸塩を約20重量%含有、アビシア社製))等、及びその薬理学的に許容される塩類等が挙げられる。

【0048】pH調整剤：例えば、塩酸、硫酸、乳酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、プロピオン酸、酢酸、アスパラギン酸、イブシロンアミノカプロン酸、グルタミン酸、アミノエチルスルホン酸、リン酸、ポリリン酸、ホウ酸、グルコノラクトン、酢酸アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、リジン、ホウ砂等、及びその薬理学的に許容される塩類等が挙げられる。

【0049】等張化剤：例えば、グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール等の糖類等が挙げられる。

【0050】キレート剤：例えば、エデト酸、クエン酸、ポリリン酸、ヘキサメタリン酸、メタリン酸、アスコルビン酸、コハク酸、トリヒドロキシメチルアミノメタン、ニトリロトリ酢酸、1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジホスホン酸等、及びその薬理学的に許容される塩類等が挙げられる。

【0051】水溶性高分子物質：例えば、ゼラチン、ポリアクリル酸及びその塩類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレンオキサイド、アラビアゴム、キサンタンガム、トラガントガム等が挙げられる。

【0052】多価アルコール：例えば、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、エチレングリコール等が挙げられる。

架橋剤：例えば、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニ

実施例 1 (人工涙液点眼薬)

トラニラスト	0.50 g
ホウ酸	0.13 g
ホウ砂	0.75 g
無水カフェイン	0.50 g
ソルビン酸カリウム	0.10 g
水酸化ナトリウム溶液	適量
精製水	適量

100 mL

ウムマグネシウム、アルミニウムグリシネート、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、合皮ヒドロタルサイト等の多価金属化合物等が挙げられる。

膨張剤：例えば、カオリン、ベントナイト、酸化チタン、無水ケイ酸等が挙げられる。

【0053】無機塩類：例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、チオ硫酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等が挙げられる。さらに、必要に応じて香料又は清涼化剤(例えば、メントール、カンフル、ボルネオール、ゲラニオール、ユーカリ油、ベルガモット油、ウイキョウ油、ハッカ油、ケイヒ油、ローズ油、ペパーミント油等)、局所麻酔剤(例えば、リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸オキシブプロカイン等)等を加えることができる。

【0054】本発明の医薬組成物が、好ましい態様である水性組成物(特に点眼薬、洗眼薬、コンタクトレンズ装着液等の眼科用組成物、点鼻薬等)である場合、必要に応じて、生体に許容される範囲内のpH及び/又は浸透圧に調節する必要がある。許容されるpHは、通常pH5.0~9.0、好ましくは5.5~8.5、特に好ましくは6.5~7.5である。浸透圧は、100~1200mOsm、好ましくは100~600、特に好ましくは150~400程度であり、生理食塩液に対する浸透圧比は、通常、0.3~4.1、好ましくは0.3~2.1、特に好ましくは0.5~1.4程度である。pHや浸透圧の調節は、既述のpH調整剤、等張化剤、塩類等を用いて、当該技術分野で既知の方法で行うことができる。

【0055】本発明の医薬組成物は、公知の方法により製造できる。例えば、水性組成物は、蒸留水又は精製水、及び添加物を用いてトラニラストと前記前記式Iで表される化合物を溶解させ、所定の浸透圧及びpHに調整し、無菌環境下、ろ過滅菌処理し、洗浄滅菌済みの容器に無菌充填することにより製造できる。

【0056】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

40 【0057】

pH 7. 4、浸透圧比 1. 0 の澄明な点眼薬を得た。

【0058】

実施例 2 (点眼薬)

トラニラスト	0. 50	g
無水カフェイン	0. 50	g
塩化ナトリウム	0. 82	g
塩酸溶液	適量	
水酸化ナトリウム溶液	適量	
精製水	適量	

100 mL

pH 7. 5、浸透圧比 1. 0 の澄明な点眼薬を得た。

10 【0059】

実施例 3 (点眼薬)

トラニラスト	0. 50	g
ホウ酸	0. 13	g
ホウ砂	0. 75	g
無水カフェイン	0. 50	g
水酸化ナトリウム溶液	適量	
精製水	適量	

100 mL

pH 7. 9、浸透圧比 1. 0 の澄明な点眼薬を得た。

【0060】

実施例 4 (点眼薬)

トラニラスト	0. 05	g
無水カフェイン	0. 1	g
ホウ酸	1. 30	g
ホウ砂	0. 75	g
ソルビン酸カリウム	0. 10	g
水酸化ナトリウム溶液	適量	
精製水	適量	

100 mL

pH 7. 9、浸透圧比 1. 1 の澄明な点眼薬を得た。

【0061】

実施例 5 (点眼薬)

トラニラスト	0. 50	g
マレイン酸クロルフェニラミン	0. 015	g
リン酸二水素ナトリウム	1. 80	g
塩化ナトリウム	0. 50	g
無水カフェイン	0. 50	g
グルコン酸クロルヘキシジン	0. 005	g
ポリソルベート 80	0. 50	g
水酸化ナトリウム溶液	適量	
精製水	適量	

100 mL

pH 7. 4、浸透圧比 1. 0 の澄明な点眼薬を得た。

【0062】

実施例 6 (洗眼薬)

トラニラスト	0. 05	g
マレイン酸クロルフェニラミン	0. 0015	g
ホウ酸	1. 30	g
ホウ砂	0. 75	g
アミノフィリン	0. 10	g
グルコン酸クロルヘキシジン	0. 005	g
ポリソルベート 80	0. 20	g
水酸化ナトリウム溶液	適量	

精製水

適量

100 mL

pH 7.7、浸透圧比 1.0 の澄明な洗眼薬を得た。

【0063】

実施例 7 (点鼻薬)

トラニラスト	0.50	g
マレイン酸クロルフェニラミン	0.25	g
ホウ酸	1.30	g
ホウ砂	0.75	g
無水カフェイン	2.00	g
塩化ベンザルコニウム	0.01	g
ポリソルベート 80	0.20	g
塩酸溶液	適量	
精製水	適量	

100 mL

pH 6.5、浸透圧比 1.3 の澄明な点鼻薬を得た。

【0064】

実施例 8 (錠剤)

トラニラスト	2	部
無水カフェイン	100	部
d-マレイン酸クロルフェニラミン	6	部
ベラドンナ総アルカロイド	0.4	部
アスパルテーム	15	部
マンニット	992.6	部
アビセル	60	部
メントール	12	部
ステアリン酸マグネシウム	12	部
全量	1200	部

常法に従い、十分に混和した後、打錠して、1錠 400

【0065】

mg/錠の咀嚼錠を得た。

実施例 9 (軟カプセル剤)

トラニラスト	100	g
安息香酸ナトリウムカフェイン	333	g
d1-塩酸メチルエフェドリン	200	g
塩化リゾチーム	290	g (力価)
ロートエキス	120	g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1279	g
サラシミツロウ	67	g
ポリソルベート 80	167	g
グリセリン脂肪酸エステル	67	g
全量	2590	g

常法に従い、ゼラチン皮膜充填し、約 10000 個の軟 40
カプセル剤を得た。

【0066】

実施例 10 (軟カプセル剤)

トラニラスト	100	g
安息香酸ナトリウムカフェイン	333	g
d1-塩酸メチルエフェドリン	200	g
塩化リゾチーム	290	g (力価)
ロートエキス	120	g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1279	g
サラシミツロウ	67	g
ポリソルベート 80	167	g

21

22

グリセリン脂肪酸エステル	67	g
全量	2590	g

常法に従い、ゼラチン皮膜充填し、約 10000 個の軟
カプセル剤を得た。 【0067】

実施例 11 (硬カプセル剤)

トラニラスト	100	g
無水カフェイン	300	g
グリチルリチン酸	200	g
乳糖	300	g
バレイショでんぷん	90	g
ステアリン酸マグネシウム	10	g
全量	1000	g

常法に従い、硬カプセル充填し、約 1000 個の硬カプ
セル剤を得た。 【0068】

実施例 12 (軟膏剤)

トラニラスト	5	g
無水カフェイン	10	g
グリチルリチン酸	100	g
ステアリルアルコール	100	g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1	g
ステアリル酸グリセリル	1	g
白色ワセリン	400	g
精製水	適量	
全量	1000	g

常法に従い、軟膏剤を得た。 【0069】

実施例 13 (注射剤)

トラニラスト	5	g
無水カフェイン	10	g
塩化ナトリウム	9	g
精製水	適量	
全量	1000	g

常法に従い、注射剤を得た。なお、本注射剤は、あらか
じめ溶解しておいてもよいし、用時溶解して使用する形
態としてもよい。

【0070】実施例 14~20

上記実施例 1~13 と同様にして、表 1 (単位: g/100

mL) に記載の処方でトラニラストを含有する医薬組成
物を得た。

【0071】

【表 1】

単位 : g/100mL

実施例番号	14	15	16	17	18	19	20
製剤	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	人工涙液	人工涙液
無水カフェイン	0.5	1.0	0.5	0.1	0.5	0.05	0.08
トラニラスト	0.8	0.5	0.5	0.5	0.5	0.05	0.8
塩酸フェゾリン	—	—	0.003	0.003	—	—	—
塩酸フェゾリン	0.02	0.03	—	—	—	—	—
クマリン酸ナトリウム	—	0.100	0.250	0.150	—	—	—
アラントイン	0.300	—	—	—	0.150	—	—
ラビリンチン	0.04	0.04	0.04	—	—	—	—
シアロキシリン	0.001	0.006	—	0.003	0.005	—	—
塩酸ヒトキシリン	0.050	—	0.050	0.100	0.100	—	—
コントキシリン	0.500	0.500	—	0.500	—	—	—
トロンチン	2.00	—	—	—	—	—	—
HCO-60	—	—	0.05	0.05	—	0.05	—
プロピレングリコール	—	—	—	—	0.100	0.100	0.100
プロピレングリコール	—	1.0	—	—	0.1	—	—
プロピレングリコール	—	—	2.5	2.5	2.5	—	—
エデト酸ナトリウム	0.003	0.03	0.03	0.03	0.03	0.005	0.005
塩化ナトリウム	0.7	0.9	0.6	0.2	—	—	0.8
塩化ベンジル	0.001	—	—	—	0.001	0.001	0.001
グリセリン	—	—	—	—	—	0.100	0.100
1-メントール	0.001	—	0.003	—	0.001	0.005	0.002
d-カンフル	—	0.003	—	0.001	0.001	0.002	0.001
ホウ酸	適量	適量	適量	—	—	適量	—
ホウ砂	適量	適量	適量	—	—	適量	—
リン酸二水素Na	—	—	—	適量	適量	—	適量
リン酸水素二Na	—	—	—	適量	適量	—	適量
ヒトキシリン	—	0.03	—	0.05	0.03	0.05	—
ヒトキシリン	0.07	—	0.03	—	0.01	—	0.05
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	6.5	7.2	6.0	6.0	7.2	7.0	6.5

【0072】実施例21 (パップ剤)

トラニラスト	0.5 g
カフェイン	1.0 g
ポリアクリル酸ナトリウム	4.0 g
ポリアクリル酸	8.0 g
グリセリン	6.0 g
水酸化アルミニウムマグネシウム	0.25 g
無水ケイ酸	1.5 g
ポリソルベート60	0.3 g
精製水	適量
全量	100 g

常法に従い、上記成分を練合して均一としたものを、支持体に展延し、貼付剤を得る。

【0073】実施例22 (パップ剤)

トラニラスト	0.5 g
無水カフェイン	1.0 g
1-メントール	1.5 g
クロタミトン	2.5 g
ノニル酸バニリルアミド	0.01 g
アジピン酸ジイソプロピル	5.0 g
エデト酸ナトリウム	0.05 g
乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.10 g
カオリン	5.0 g
ポリアクリル酸部分水和物	8.0 g
酒石酸	1.0 g
プロピレングリコール	10.0 g

ラウロマグロール

3.0 g

イソプロパノール

15 g

精製水

適量

全量

100 g

常法に従い、上記成分を練合して均一としたものを、支持体に展延し、パップ剤を得る。

【0074】試験例1 カフェインによるトラニラストの光安定化

1) 紫外線および可視光線による分解と、その抑制試験
表2、3に記載した各種の試験液を無色石英マイヤーに充填し、石英製の栓で閉塞した。さらにアルミホイルで被覆して完全な遮光を施した試験液(BB)を用意した。これらの試験液に、D65蛍光ランプを光源として、25℃、5000luxの光を照射(光安定性試験装置Light-Tron LT-120 D3CJ型、ナガノ科学社製)し、総照射量1万lux・hr、2.5万lux・hr、及び5万lux・hrの光に曝光した。光照射後に、試験液を40倍に希釈し、逆相カラム(Finepak SIL C18S、日本分光)を用いて高速液体クロマトグラフィー法によりトラニラストの残存量を定量した。トラニラストは、pH3.0の20mMリン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(55:45)を溶媒として、25℃で1mL/minの速度で溶出し、339nmの吸光度により検出して測定した。結果を表2、表3に示す。

【0075】表2 トラニラストの光安定性(石英容器)

【表 2】

試験液 (g/100mL)	Q	Q1	Q2	Q3	Q4	B	S	BB
トラニラスト	0.60	0.50	0.50	0.50	0.60	0.50	0.50	0.50
無水カフェイン	—	0.25	0.50	1.00	2.00	1.00	2.00	—
ポリメチル メタクリレート	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	—	—	3.00
トウモロコシ油	1.80	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30
ホウ砂	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
ポリメチル メタクリレート	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
濃塩化ベンゾイル エーテル液50	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
NaOH	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	8.3	7.5	7.6	7.5
浸透圧比	1.0	1.0	1.1	1.1	1.2	1.0	1.1	1.0
調製直後の 目視観察	○	○	○	○	○	○	○	○
調製7日後の 目視観察	○	○	○	○	○	○	○	○
アルミ遮光断	無	無	無	無	無	無	無	有
照射前後のトラニラスト残存率 (%)								
試験開始前	100	100	100	100	100	100	100	100
総照射量 1万 lux・hr	87	91	92	96	98	96	94	100
総照射量 2.5万 lux・hr	71	76	79	87	92	77	89	100
総照射量 5万 lux・hr	44	54	61	76	83	58	79	100

目視観察により、不溶物の析出が認められなかったものを○、認められたものを×とした

表 3 トラニラストの光安定性 (石英容器)

【表 3】

試験液 (g/100mL)	R	R 1	R 2	R 3	B	S
トラニラスト	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
無水カフェイン	—	0.50	1.00	2.00	1.00	2.00
ポリメチル メタクリレート	3.82	3.82	3.82	3.82	—	—
ホウ酸	1.80	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30
ホウ砂	—	—	—	—	0.75	0.75
ポリメチル メタクリレート	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
濃塩化ベンゾイル エーテル液50	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
NaOH	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	8.5	8.5	8.5	8.3	7.5	7.6
浸透圧比	0.9	0.9	1.0	1.1	1.0	1.1
調製直後の 目視観察	○	○	○	○	○	○
調製7日後の 目視観察	○	○	○	○	○	○
アルミ遮光断	無	無	無	無	無	無
照射前後のトラニラスト残存率 (%)						
試験開始前	100	100	100	100	100	100
総照射量 1万 lux・hr	88	86	89	97	96	94
総照射量 2.5万 lux・hr	59	70	80	92	77	89
総照射量 5万 lux・hr	29	48	66	85	58	79

目視観察により、不溶物の析出が認められなかったものを○、認められたものを×とした。

【0076】2) 可視光線による分解と、その抑制試験
表 4 に記載した試験液をポリエチレン製プラスチック容
器に充填し、プラスチック製キャップで閉塞した。さら

に上記と同様にアルミ遮光した試験液 (PC、PC1、
PC2、PT、PU) を用意した。これらの試験液につ
いては、蛍光灯を光源として、25℃、2500lux
の光を同様に照射し、総照度5万lux・hrの光に曝光し
た。光照射後、1) と同様にトラニラスト残存量を定量

した。結果を表4に示す。

レン製プラスチック容器)

【0077】表4 トラニラストの光安定性 (ポリエチ

【表4】

試験液 (g/100mL)	PQ	PB	PB1	PB2	PT	PU	PC	PC1	PC2	PT	PU
トラニラスト	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
ジプロフィリン	—	—	—	—	0.50	—	—	—	—	0.50	—
ペントキシフィリン	—	—	—	—	—	0.50	—	—	—	—	0.50
無水カフェイン	—	1.00	3.00	4.00	—	—	1.00	3.00	4.00	—	—
ポリビニルピロリドンK25	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
安息香酸ナトリウム	—	—	3.00	4.00	—	—	—	3.00	4.00	—	—
ホウ酸	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
ホウ砂	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
ポリソルベート80	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
エデト酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
濃塩化ベンザルコニウム液50	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1.0	1.0	2.8	2.8	1.0	1.0	1.0	2.8	2.8	1.0	1.0
調製直後の目視観察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
調製7日後の目視観察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
アルミホイル光遮断	無	無	無	無	無	無	有	有	有	有	有
照射前後のトラニラスト残存率 (%)											
試験開始前	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
総照射量1万lux・hr	87	95	99	101	88	91	100	100	100	100	100
総照射量2.5万lux・hr	82	94	98	101	89	90	100	100	100	100	100
総照射量5万lux・hr	55	85	92	94	74	75	100	100	100	100	100

目視観察により、不溶物の析出が認められなかったものを○、認められたものを×とした。

【0078】試験の結果、アルミ遮光容器 (表2、3のBB、表4のPC、PC1、PC2、PT、PU) においては、試験開始前と最高5万lux・hrまでの総照射量の光暴露下で残存率に変化が認められないにもかかわらず、その他の非遮光容器ではいずれも残存率が減少していた。これは、トラニラストが紫外線及び可視光線の照射によって著しく分解することを示している。化合物I (カフェイン等) を含有しない対照 (表2、3のQ、R) と、含有する試料 (Q1～Q4及びR1～R3) の比較により、カフェインは濃度依存的にトラニラストの紫外線及び可視光線による分解を抑制することがわかる。同様に、表4における化合物Iを含有しない試料PQと、含有する試料 (PB、PB1、PB2) との比較によって、式Iの化合物はトラニラストの可視光線による分解を抑制することが確認できる。

【0079】また、カフェイン以外のジプロフィリン、ペントキシフィリンも光分解を抑制することが示された (表4のPT、PU参照)。また、ポリビニルピロリドンやトロメタモールはカフェインによるトラニラストの

光安定化改善効果をさらに高める効果が示された。(Q3とB、Q4とS、R2とB、R3とS)

さらに、トラニラストの溶解補助剤であるポリビニルピロリドンやトロメタモールを含有しない試料 (表2、3のB、S) で不溶物の析出が観察されないことは、カフェインが、トラニラストの光安定化のみならず可溶化にも有効であることを示している。なお、式Iで示される化合物 (カフェイン等) や、ポリビニルピロリドンおよびトロメタモールを含有しない組成物 (下記表5のI) に関しては、トラニラストが溶解しないため、光安定性を測定していない。

【0080】試験例2 式Iの化合物のトラニラスト溶解性に対する影響

表5に記載の、トラニラストと式Iの種々の化合物を含有する試験溶液を調製し溶解性試験を行った。各試験溶液は0.22μmのメンブランフィルターでろ過後ガラス製容器に入れ、室温で保存した。調製直後、室温保存7日後に目視観察した。結果を表5に示す。

【0081】

【表5】

g/100mL	A	B	C	D	E	F	G	H	I
トラニラスト	0.10	0.50	1.00	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
無水カフェイン	0.50	1.00	2.00	—	—	—	—	—	—
テオフィリン	—	—	—	0.50	—	—	—	—	—
プロキシフィリン	—	—	—	—	0.50	—	—	—	—
アミフィリン	—	—	—	—	—	0.50	—	—	—
ベントキシフィリン	—	—	—	—	—	—	0.50	—	—
ジプロフィリン	—	—	—	—	—	—	—	0.10	—
ホウ酸	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
ホウ砂	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
ポリカルベート80	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
エデト酸Na	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
濃塩化ベンゾ ナトリウム50	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.8	7.5	7.0	7.8	7.8	8.0	7.8	7.8	7.5
浸透圧比	0.9	1.0	1.2	1.0	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0
調製直後の 目視観察	○	○	○	○	○	○	○	○	×
調製7日後の 目視観察	○	○	○	○	○	○	○	○	×

不溶物の析出が認められなかったものを○、認められたものを×とした。試験の結果、無水カフェイン又はその他の式 I の化合物を添加した試験溶液はいずれも、澄明で異物を認めなかった。一方、化合物 I を添加しない溶液は、トラニラスト 0.1 % において調製時に析出が認められ、溶解しなかった。

【0082】試験例 3 ソフトコンタクトレンズサイズへの影響

実施例 2 の点眼薬 10 mL にソフトコンタクトレンズ (SUREVUE[®] (Johnson&Johnson 社製含水率 58 % の Group IV レンズ) 1 枚を 3 分間浸漬し、レンズへの影響をレンズサイズの変化を測定することによって評価した。レンズサイズは、万能投影機 (ニコン株式会社製、型式 V-12A) を用い、レンズの垂直交差する 2 箇所を測定し、その平均値を求めたところ、レンズサイズの変化は 0.5 mm 以内であり規格に適合していた。なお、コンタクトレンズのサイズ変化の適否の判定は、アメリカ規格協会 ANSI (American National Standards Institute) のコンタクトレンズに関する規格 (ANSI Z80.8 (1986)) に従った (レンズサイズ変化の許容幅 0.5 mm 以内であれば、規格に適合)。

【0083】試験例 4 ソフトコンタクトレンズへの吸着試験

実施例 3 の点眼薬 5 mL に対して、コンタクトレンズ (SUREVUE[®] (Johnson&Johnson 社製含水率 58 % の Group IV レンズ)) 1 枚を浸漬し、一定時間後の浸漬液中のトラニラスト及びカフェイン含量を高速液体クロマトグラフィー法にて測定した。その結果、本願発明の実施例は、コンタクトレンズに対して吸着しないことがわかった。従って、本発明の医薬組成物はコンタクトレンズに対して適用できることが示された。

【0084】試験例 5 眼刺激性試験

実施例 1～6 の点眼薬及び洗眼薬を点眼し、眼刺激性の試験を行った。本発明の実施例では、刺眼刺激性が認められなかった。更に、実施例 2 の点眼薬と同様の処方において、pH=5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5 とした実施例を調整した。pH=5.5～8.5 のいずれの pH であっても、眼刺激性がなかった。

【0085】

【発明の効果】本発明の医薬組成物は、式 I の化合物と式 II の化合物とを共に含有することにより、式 II の化合物の光安定性を著しく改善し、さらにはその溶解性をも向上させることにより、該化合物 II の抗アレルギー剤等としての優れた効果をより有効かつ広範に利用することを可能にするものである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

A61P 11/02
27/02
37/08

識別記号

FI

A61P 11/02
27/02
37/08

テーマコード (参考)

(72)発明者 仁科 康子

大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号
ロート製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA12 AA36 AA54 AA56
AA72 BB01 BB11 BB24 BB25
CC07 CC10 CC15 DD50 EE16
FF63
4C086 AA02 CB07 MA02 MA03 MA04
MA05 NA03 ZA33 ZA34 ZA59
ZB13
4C206 AA02 GA07 GA33 KA01 MA02
MA03 MA04 MA05 MA29 NA03
ZA33 ZA34 ZA59 ZB13